



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C12M 1/00, C12Q 1/68, G01N 35/00 // C12N 15/09</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/14197</p> <p>(43) 国際公開日 2000年3月16日(16.03.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04459</p> <p>(22) 国際出願日 1999年8月19日(19.08.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/255288 1998年9月9日(09.09.98)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日立ソフトウェアエンジニアリング株式会社 (HITACHI SOFTWARE ENGINEERING CO., LTD.)[JP/JP] 〒231-8475 神奈川県横浜市中区尾上町6丁目81番地 Kanagawa, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 吉井淳治(YOSHII, Jyunji)[JP/JP] 下田正文(SHIMODA, Masafumi)[JP/JP] 山本顕次(YAMAMOTO, Kenji)[JP/JP] 渡辺敏正(WATANABE, Toshimasa)[JP/JP] 〒231-8475 神奈川県横浜市中区尾上町6丁目81番地 日立ソフトウェアエンジニアリング株式会社内 Kanagawa, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 平木祐輔, 外(HIRAKI, Yusuke et al.) 〒105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目17番1号 虎ノ門5森ビル3階 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: BIOCHIP AND METHOD OF USING BIOCHIP</p> <p>(54)発明の名称 バイオチップ及びバイオチップの使用方法</p> <p>(57) Abstract A biochip capable of a centralized control of information and a method of using the biochip, wherein a storage medium (13) is added to a fixed substrate (11) such as glass on which bipolymer (12) such as DNA and protein is spotted and information on spotted positions on the biochip (10) and information on biopolymer spotted on each position are stored on the storage medium (13) in association with each other.</p> <div data-bbox="792 1302 1393 1906"> <p>The diagram illustrates a biochip (10) which consists of a fixed substrate (11) and a storage medium (13). The substrate (11) is a rectangular plate with a grid of circular spots (12) representing DNA and protein. The storage medium (13) is a rectangular block located at the bottom of the substrate (11).</p> </div>		

(57)要約

情報を一元的に管理できるバイオチップ及びそのバイオチップの使用方法を提供する。DNAやタンパク質等の生体高分子(12)をスポットしたガラスなどの固定化基板(11)に記憶媒体(13)を付加し、記憶媒体(13)にバイオチップ(10)上のスポット位置に関する情報と各位置にスポットされた生体高分子に関する情報を関連づけて記憶する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサオ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

## 明 細 書

## バイオチップ及びバイオチップの使用方法

## 技術分野

この発明は、特定のDNAやタンパク質と特異的にハイブリダイズするプローブDNAなどの生体高分子を多数スポット配列したバイオチップに関する。

## 背景技術

従来から生化学における遺伝子などの研究では、ガラスやナイロン又はニトロセルロースメンブレンなどの固定化材料にDNAやタンパク質などの生体高分子を高密度にスポットしたバイオチップを用いて、ハイブリダイズなどの実験を行ってきた。第2図は、従来のバイオチップの模式図である。このバイオチップ20は、固定化基板21の表面に多数種類のDNA22が予め決められた配列に従ってスポットされている。このようなバイオチップ20の場合、バイオチップ自体の形状はどれも同じであるため、外観から個々のバイオチップを識別することはできず、スポットしてあるDNAの種類も判別できない。そのため、バイオチップ20の片隅に識別番号23を書き込んだりバーコードを付与し、どの識別番号あるいはバーコードのバイオチップにはどのDNAをどの場所にスポットしたという情報を別途メモして保管しておくことでバイオチップの管理を行っていた。

しかし、このように別々の部材に書き込まれた2種類の情報を併用して管理する方法では、バイオチップの識別はできるが、どの様な核酸配列をしているDNAがチップ上にスポットされているかなどの学術的な情報は別のもので管理されているため、実験時に誤って使用されるケースがあった。

本発明は、このような従来技術の問題点に鑑みてなされたもので、情報を一元的に管理することのできるバイオチップ及びそのバイオチップの使用方法を提供することを目的とする。

## 発明の開示

本発明においては、バイオチップにメモリを組み込み、スポットしたDNAの種類、量、スポット位置などの情報をバイオチップと一体化したメモリに記憶させることで前記目的を達成する。このバイオチップを用いると、バイオチップ上のどの位置にどのようなDNAがスポットされているか、いつどのような実験で誰が使用したかなど、バイオチップに関する全ての情報を一元化して管理することができる。

すなわち、本発明によるバイオチップは、複数の生体高分子が所定の配列でスポットされる表面と、スポットされる生体高分子に関する情報を記憶する記憶媒体とを備えることを特徴とする。

本発明によるバイオチップは、また、複数の生体高分子、例えばDNA、タンパク質などが所定の配列でスポットされた表面と、生体高分子に関する情報を記憶する記憶媒体とを備えることを特徴とする。バイオチップ上にスポットされるDNAは、遺伝子診断や遺伝子発現解析に利用される多数のプローブDNAであってもよいし、個人のDNAであってもよい。

生体高分子がスポットされる表面を備える部材と記憶媒体とは着脱自在とすることもできるし、一体に構成することもできる。記憶媒体には非接触状態で情報をリード／ライトすることのできる半導体メモリを用いるのが好ましい。

記憶媒体には、バイオチップの表面上のスポット位置に関する情報と各スポット位置にスポットされた生体高分子に関する情報を関連づけて記憶することができる。スポット位置に関する情報としては、例えば、スポット配列中の順番を表す番号、あるいはスポット位置の座標を使用することができる。生体高分子に関する情報としては、例えばDNAの塩基配列情報、そのDNAに係る遺伝病の情報、そのDNAに関する遺伝子、スポット量などを記憶しておくことができる。

本発明の記憶媒体を備えるバイオチップの使用に当たっては、バイオチップの表面に所定の配列で複数の生体高分子をスポットするとともに、記憶媒体にスポット位置に関する情報と各スポット位置にスポットされた生体高分子に関する情報、例えばDNA塩基配列を関連付けて書き込む。記憶媒体への書き込みは1個スポットする毎に情報書き込みしてもよいし、あるいは後でまとめて書き込みし

てもよい。

また、表面に複数の生体高分子が所定の配列でスポットされ、スポット位置に関する情報と各スポット位置にスポットされた生体高分子に関する情報を関連付けて記憶した記憶媒体を備える本発明のバイオチップの使用に当たっては、バイオチップにサンプルを接触させ、サンプルがハイブリダイズしたスポット位置を蛍光標識から発せられる蛍光等を用いて検出し、ハイブリダイゼーションが検出されたスポット位置をキーに記憶媒体の記憶内容からサンプルがハイブリダイズした生体高分子の情報を検索して表示することができる。

#### 図面の簡単な説明

第1図は、本発明によるバイオチップの一例の模式図である。

第2図は、従来のバイオチップの模式図である。

第3図は、本発明によるバイオチップの他の例を示す模式図である。

第4図は、本発明によるバイオチップの更に他の例を示す模式図である。

第5図は、バイオチップに付属する記憶媒体に記憶させる情報の一例を示す図である。

第6図は、バイオチップ作製時の処理を説明する図である。

第7図は、バイオチップの検査工程を説明する図である。

第8図は、本発明によるバイオチップを用いたハイブリダイゼーション処理の説明図である。

第9図は、本発明によるバイオチップの読み取り処理の説明図である。

第10図は、バイオチップの解析結果の表示例を示す図である。

第11図は、バイオチップの解析結果の表示例を示す図である。

第12図は、バイオチップイメージ及びメモリ情報読み取り解析処理の実行プロセス説明図である。

第13図は、バイオチップイメージ及びメモリ情報読み取り解析処理のフローの説明図である。

発明を実施するための最良の形態

以下、図面を参照して本発明を詳細に説明する。

第1図は、本発明によるバイオチップの一例の模式図である。この例のバイオチップ10は、DNAやタンパク質等の生体高分子12を1cm<sup>2</sup>当たり約1万个スポットしたガラスやナイロン又はニトロセルロースメンブレンなどの固定化基板11に記憶媒体13を付加したものである。記憶媒体13は、ハイブリダイゼーションの際に生体高分子12と共にサンプル溶液などに曝されるため、その表面領域をプラスチック、ガラス等で被覆しておく必要がある。このバイオチップ10は、例えば固定化基板11としてシリコンウェハー等の半導体メモリ用基材を用い、その一部に記憶媒体13としての半導体メモリを形成してメモリ上部を樹脂等で被覆し、残ったシリコン基材の表面にDNAなどの生体高分子12を直接スポットすることで作製することができる。この方式によると、バイオチップを小型化することが可能である。

第3図は、本発明によるバイオチップの他の例を示す模式図である。この例のバイオチップ30は、ケース34とDNA等の生体高分子32を表面にスポットしたチップ31からなる。ケース34には記憶媒体33aが埋設され、またチップ31を収容する凹部35を有する。記憶媒体33aはICメモリであり、同じくケース34に埋設されているループ状アンテナ33bと接続されて非接触記憶手段33を構成する。

この非接触記憶手段33は、バイオチップ30の近くに配置されたリーダー／ライターが発する電磁波をアンテナ33bで受け、電磁誘導によって発生する起電力を電源としてデータ通信を行い、記憶媒体33aへの情報の書き込み、あるいは記憶媒体33bからの情報の読み出しを行う。非接触記憶手段30は外部に露出した端子を要することなく非接触で情報をリード／ライトすることができ、完全に密封して外部環境と遮断した状態におくことができるため、試薬やサンプル溶液に曝されるバイオチップに付属するメモリとして好適である。

第3図に示したバイオチップ30の使用法は概略以下の通りである。バイオチップ30への生体高分子スポット操作は、ケース34から分離したチップ31のみを用いて行う。その後、チップ31をケース34の凹部35にはめ込んで一体化し、一体化したバイオチップ30に対して後述する第7図の検査工程を行い、

検査情報を非接触記憶手段 3 3 の記憶媒体 3 3 a に書き込む。その後、チップ 3 1 をケース 3 3 から外し、チップ 3 1 のみをハイブリダイゼーション溶液に浸漬して後述する第 8 図のハイブリダイゼーション反応工程を行う。ハイブリダイゼーション反応の後、再度チップ 3 1 をケース 3 4 に組み込み、後述する第 9 図の読み取り処理を行う。読み取り処理で得られたデータは非接触記憶手段 3 3 の記憶媒体 3 3 a に記憶される。

第 3 図に示した方式のバイオチップ 3 0 では、ハイブリダイゼーション反応の時、非接触記憶手段 3 3 が設けられたケース 3 4 が溶液に曝されることがない。従って、ケース 3 4 の材質等に対する制限が緩い。また、ケース 3 4 が溶液に曝されないため、記憶手段として非接触記憶手段 3 3 に代えて、端子等がケース表面に露出した接触型の記憶手段を用いることが可能である。また、ケース 3 4 は、記憶媒体 3 3 a の記憶内容を消去して再利用することが可能である。

第 4 図は、本発明によるバイオチップの更に他の例を示す模式図である。この例のバイオチップ 4 0 は、ガラスやプラスチック等の固定化基板 4 1 の一部にエッチング処理等で凹部を形成し、そこにループ状アンテナ 4 3 b とそれに接続された記憶媒体 4 3 a とからなる非接触記憶手段 4 3 を収容した後、樹脂等によって記憶媒体 4 3 a を埋め込んだものである。固定化基板 4 1 の表面には、DNA 等の生体高分子 4 2 が所定の配列にスポットされている。この方式のバイオチップは、第 3 図に示したバイオチップと比較して機構が単純である。また、生体高分子をスポットする部材中に記憶媒体を埋め込んで一体化しているため、バイオチップ全体を小型化することができる。

第 5 図は、個々のバイオチップに付属する記憶媒体に記憶させる情報の一例を示す図である。記憶する情報としては、バイオチップのシリアル番号、製造ロット番号、作製日時、スポット数、その他チップに関する付加情報などバイオチップ全体についての情報と、バイオチップ上の各スポットに関する情報とがある。各スポットに関する情報としては、例えばスポット番号、バイオチップ上の X Y 座標、スポット量やスポットした時間などのスポット条件情報、スポットした DNA やタンパク質に関する名称、機能などの付加情報などが記憶される。スポット番号は、バイオチップ上にスポットされた順番に従って付される連続番号であ

る。スポットのX Y座標は、例えばバイオチップの左上角位置を原点とする座標で表される。また、バイオチップをDNA診断に利用する場合には、個人情報や通常カルテに記載される情報も記憶する。

次に、第6図から第9図を用いて、チップ情報の管理方法について説明する。第6図は、バイオチップ作製時の処理を説明する図である。マイクロプレート61には、多数種類の生体高分子、例えば既知の塩基配列を有するサンプルDNA62が各々既知の位置に載置されている。コンピュータ66によって制御される駆動コントローラ65の制御下に、XY駆動装置63によってピン64をマイクロプレート61上の所定の位置に移動し、その位置のDNAをピン64の先端に付着させたのち、再びXY駆動装置63によってピン64をバイオチップ1上の所定の位置に移動し、表面に接触させてスポットする。こうして、バイオチップ1上にDNAスポット2が形成される。この動作を反復することにより、マイクロプレート61上の各サンプルDNA62は、バイオチップ1上に予め定められた配列に従ってスポット配置される。バイオチップ1は、メモリ3を備えている。

コンピュータ66は、リーダー／ライター67に指令し、バイオチップ1のスポット番号、スポット位置、そのスポット位置にスポットしたサンプルDNA62の核酸配列、遺伝子名、マイクロプレート61の番号や位置およびバイオチップ1の作製日など、バイオチップ作製情報を、例えば第5図に示した形式に従ってメモリ3に書き込み記憶させる。このとき、リーダー／ライター67は非接触型とするのが望ましいが、第3図に示したタイプのバイオチップの場合には接触型であってもよい。リーダー／ライター67による情報書き込みはスポットティング動作に同期して一つずつ行ってもよいし、全てのスポット操作が終了した後で一度に行ってもよい。

第7図は、バイオチップの検査工程を説明する図である。この工程では、第6図に示す処理を経て作製されたバイオチップ1に対して、全てのスポット位置2にDNAが正常にスポットされているか否かなどの検査を行い、その検査情報をバイオチップのメモリ3に書き込む処理を行う。

バイオチップ1上のスポット配列は、CCDカメラ等の撮像装置71で撮像され、撮像データは読み取りコントローラ72からコンピュータ66へ転送される。



コンピュータ 66 では、スポット配列の撮像データを解析し、適量の DNA がスポットされていない不良スポットを検出する。マイクロプレート 61 上の全てのサンプル DNA 62 に予め FITC（イソチオシアン酸フルオレセイン）などの蛍光物質が付与されている場合には、スポット位置 2 にアルゴンイオンレーザ等の励起光を照射することによって、各スポット位置の蛍光物質から発せられる蛍光の有無によって不良スポットを知ることができる。さらに、各スポットから発せられる蛍光強度を測定することにより、各スポットにスポットされている DNA の量を検出することができる。こうして検出された不良スポットのスポット番号、各スポットにスポットされている DNA の量などの情報は、コンピュータ 66 の制御の下にリーダー／ライター 67 によってメモリ 3 に書き込まれる。

第 7 図の検査工程の後、不良スポットとなった DNA を第 6 図のスポットティング工程によって再度スポットしてもよい。この場合、再スポットする場所は、不良スポットとなった位置と重なる位置であってもよいし、通常のスポート位置とは異なる予備のスポート位置であってもよい。また、バイオチップ上のスポット配列の撮像は、スポット配列を直接撮像する代わりに、位相差顕微鏡等を介して撮像するようにしてもよい。

第 8 図は、本発明によるバイオチップを用いたハイブリダイゼーション処理の説明図である。図示するように、DNA 等の生体高分子 2 がスポットされた記憶媒体 3 付きのバイオチップ 1 と、蛍光標識を付けたサンプル DNA 82 をハイブリダイゼーション溶液 81 に入れて、ハイブリダイズさせる。バイオチップ 1 にスポットされた DNA 2 とサンプル DNA 82 の間に相補的な DNA 配列があるときは、2 重らせん構造を形成してスポット上で DNA が結合する。

第 9 図は、本発明によるバイオチップの読み取り及び解析処理の説明図である。バイオチップ 1 上のどのスポット 2 の DNA がサンプル DNA と結合したかを、バイオチップ 1 のスポット 2 に励起光を照射することによってスポットから発せられる蛍光をもとに CCD 71 などの光センサーで読み取る。光センサーで読み取られたデータは、読み取りコントローラ 72 からコンピュータ 66 に転送される。コンピュータ 66 では、光センサーで読み取られたバイオチップ 1 上の蛍光位置情報と、リーダー／ライター 67 を用いてバイオチップ 1 のメモリ 3 から読み出

したスポットに関する情報を用いて、バイオチップ上のDNAとハイブリダイズしたサンプルDNAの情報を導出する。すなわち、光センサーで読み取られた結果から、バイオチップ1上のDNAとハイブリダイズしたと考えられるスポットに関し、メモリ3内の情報を対応付けてコンピュータ66の表示部に出力する。

また、メモリ3に記憶されている各スポットのDNA量のデータと、光センサーから得られたハイブリダイゼーション反応を生じたDNA量との差分からデータの正規化を行い、結果をリーダー／ライター67でメモリ3に書き込む。こうして情報の一元管理を可能とする。また、定量的解析や発現量解析も可能となる。

第10図及び第11図は、第9図で説明したバイオチップの解析結果の表示例を示している。第10図に示した表示例では、光センサーで読み取られたバイオチップの蛍光強度像が表示画面に表示される。操作者が、詳細な情報を知りたいスポットのイメージをマウスカーソル等のポインタで指定すると、そのスポットに関してメモリに記憶されている付加情報がリーダー／ライター67によって取り出され、表示画面に表示される。

第11図に示した表示例は、解析結果を表形式で一覧表示する例である。第11図の例では、バイオチップの識別情報と付加情報、及び各スポットに関する情報とハイブリダイゼーション反応の結果を表示している。ハイブリダイゼーション反応結果は、ハイブリダイゼーションが生じたスポットを○、生じていないスポットを×で表示してある。この例では、全てのスポットの情報を表示しているが、例えばハイブリダイゼーションが生じたスポットのみを一覧表示するなど、所望のフィルター処理を施した結果を表示するようにしてもよい。また、第10図の画面と第11図の画面を切り替え表示できるようにしてもよい。

第12図は、バイオチップ使用時における一連の処理の実行プロセスを説明したものである。コンピュータ66にロードされているバイオチップイメージ及びメモリ情報読取り実行処理プログラム90は、キーボード101などの入力装置からの指示により動作開始する。バイオチップイメージ及びメモリ情報読取り実行処理プログラム90のイメージ読取りモジュール91はバイオチップ読み取り装置70の読取りコントローラ72を制御し、バイオチップ1上のスポット2の蛍光強度をCCD71などの光センサーで読取る。読み取られたイメージデータ

は、読取りコントローラ 7 2 からコンピュータ 6 6 へ転送される。転送されてきたイメージデータに対して、ノイズフィルタリング処理モジュール 9 2 及びイメージピーク認識処理モジュール 9 3 において、ノイズ除去処理とピーク認識処理を行い、各スポットの蛍光のピーク座標及び強度を決定する。

次に、メモリ情報読取り処理モジュール 9 4 は、バイオチップ読み取り装置 7 0 にバイオチップ 1 上のメモリ 3 に保存されているスポット情報の読み取りを指示する。読み取られたスポット情報はコンピュータ 6 6 へ転送され、イメージ・メモリ情報連結処理モジュール 9 5 は、このスポット情報とイメージデータ及びピーク座標、蛍光強度の情報を連結させる。イメージ・メモリ情報画面表示処理モジュール 9 6 は、連結されたイメージ・メモリ情報を RGB ディスプレイ 1 0 2 に表示させる。イメージ・メモリ情報は、イメージ・メモリ情報保存処理モジュール 9 7 により、記憶媒体 1 1 0 であるハードディスク装置 1 1 1 やフロッピーディスク装置 1 1 2 やバイオチップ 1 に保存される。第 1 2 図に示した各モジュールはプログラムによってソフト的に実現することができる。

第 1 3 図は、バイオチップイメージ及びメモリ情報読み取り解析処理のフローを説明したものである。読取り装置等の初期処理を行った後、バイオチップ 1 上のスポット 2 の蛍光強度を CCD 7 1 などの光センサーで読取るチップ画像読取り処理 (S 1 1)、バイオチップ 1 上のメモリ 3 に保存されているスポット情報を読取る処理 (S 1 2)、チップ画像のスポットの蛍光のピーク座標及びピーク強度の認識処理 (S 1 3)、チップ画像から得られたスポットピーク情報及びメモリに格納されているスポット情報を連結処理 (S 1 4) を行う。一連の処理により得られた情報は、表示形式の選択 (S 1 5) に応じて、チップ画像及びカーソル位置のスポット情報の表示処理 (S 1 6) あるいは各スポット強度やスポット情報のリスト表示処理 (S 1 7) を行う。さらに、チップ画像、スポット強度、スポット情報は、ハードディスク装置 1 1 1 やフロッピーディスク装置 1 1 2 やバイオチップ 1 などの記憶媒体に格納される。そして、終了処理を実行し、バイオチップイメージ及びメモリ情報読み取り解析処理のフローは終了する。

このように、メモリを付属させた本発明のバイオチップを用いると、バイオチップ使用時には使用したサンプル DNA や実験環境などのデータを付属メモリに

記憶させ、分析や解析時にはその結果を付属メモリに記憶させることで情報を一元的に管理することができ、実験のミスを防止することができる。また、バイオチップの読取り時、予め情報としてチップ上の各DNAの量を付属メモリに記憶させておき、ハイブリダイゼーションなどの実験後のチップ読取り時にDNA量の差分で結果を求めるようにすれば、正確な実験結果を得ることができる。分析や解析結果をコンピュータでデータベース管理するときは、直接バイオチップの付属メモリから情報を読み込みデータベース化することで容易に情報管理を行うことができる。

#### 産業上の利用可能性

以上説明したように、本発明によると、バイオチップに関する情報をそのバイオチップ自身に付属するメモリに記憶させることで、情報の一元的管理が可能になり、ミスの発生を防止して迅速かつ正確な処理を行うことができる。

## 請 求 の 範 囲

1. 複数の生体高分子が所定の配列でスポットされる表面と、スポットされる生体高分子に関する情報を記憶する記憶媒体とを備えることを特徴とするバイオチップ。
2. 複数の生体高分子が所定の配列でスポットされた表面と、前記生体高分子に関する情報を記憶する記憶媒体とを備えることを特徴とするバイオチップ。
3. 前記表面を備える部材と前記記憶媒体とが着脱自在であることを特徴とする請求項 1 又は 2 記載のバイオチップ。
4. 前記表面を備える部材と前記記憶媒体とが一体に構成されていることを特徴とする請求項 1 又は 2 記載のバイオチップ。
5. 前記記憶媒体は非接触状態で情報をリード／ライトすることのできる半導体メモリであることを特徴とする請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項記載のバイオチップ。
6. 前記記憶媒体は、前記表面上のスポット位置に関する情報と各スポット位置にスポットされた生体高分子に関する情報を関連づけて記憶することを特徴とする請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項記載のバイオチップ。
7. 記憶媒体を備えるバイオチップを用い、前記バイオチップの表面に所定の配列で複数の生体高分子をスポットするとともに、前記記憶媒体にスポット位置に関する情報と各スポット位置にスポットされた生体高分子に関する情報を関連付けて書き込むことを特徴とするバイオチップの使用方法。
8. 表面に複数の生体高分子が所定の配列でスポットされたバイオチップにサンプルを塗布し、サンプルがハイブリダイズしたスポット位置を検出する工程を含むバイオチップの使用方法において、

前記バイオチップとしてスポット位置に関する情報と各スポット位置にスポットされた生体高分子に関する情報を関連付けて記憶した記憶媒体を備えるバイオチップを用い、

ハイブリダイゼーションが検出されたスポット位置をキーに前記記憶媒体の記憶内容からサンプルがハイブリダイズした生体高分子の情報を検索して表示することを特徴とするバイオチップの使用方法。

図 1

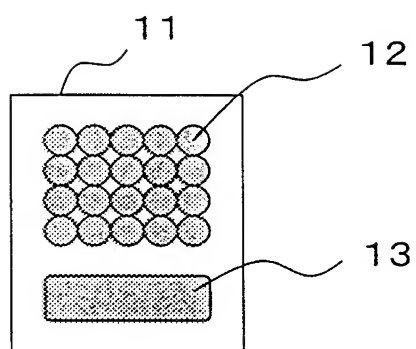
10

図 2

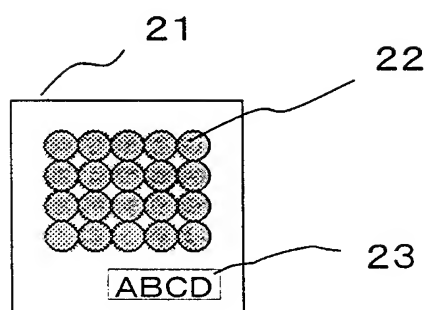
20

図 3

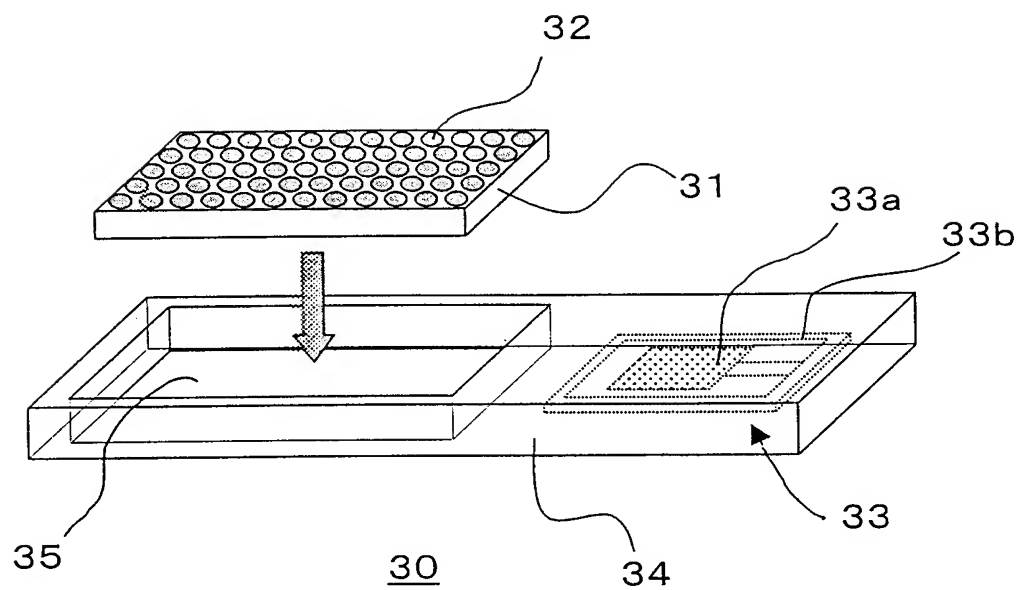
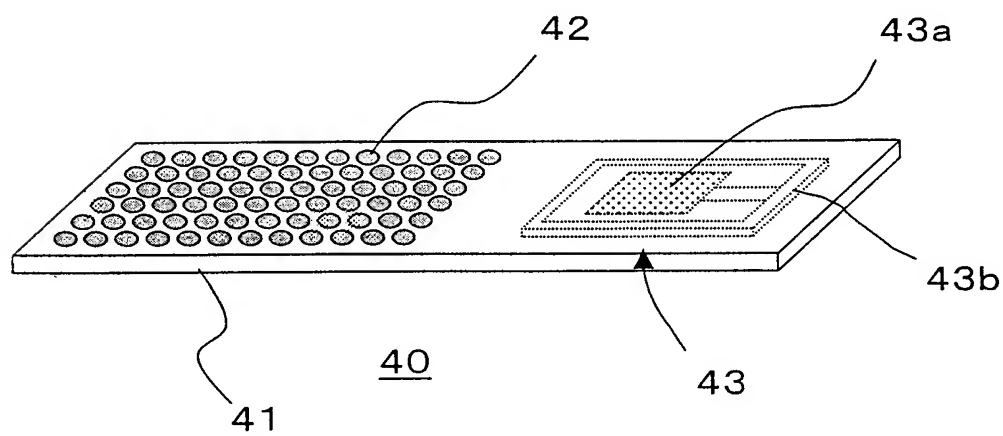


図 4



## 図 5

チップ番号			
製造ロット番号			
作成日時			
スポット数(n)			
チップ付加情報			
スポット番号(1)	スポット位置情報[座標(x1,y1)]	スポット条件情報(1)	スポット付加情報(1)
(2)	[座標(x2,y2)]	(2)	(2)
⋮	⋮	⋮	⋮
(n)	[座標(xn,yn)]	(n)	(n)



図 6

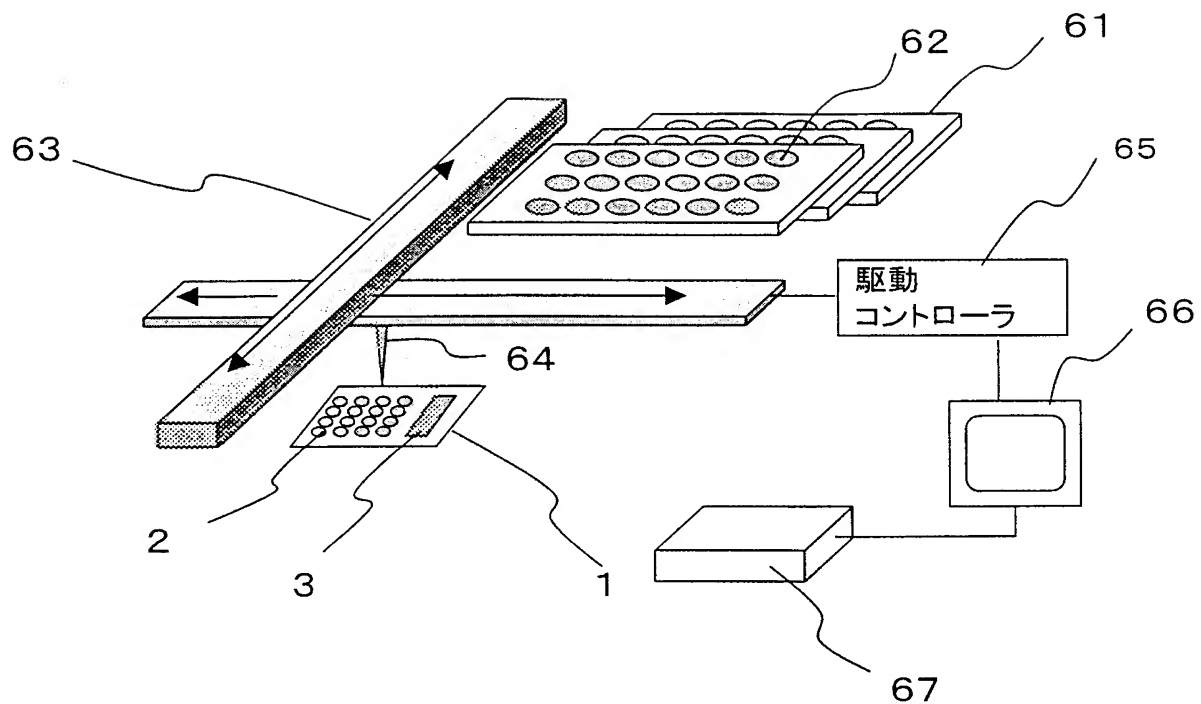


図 7

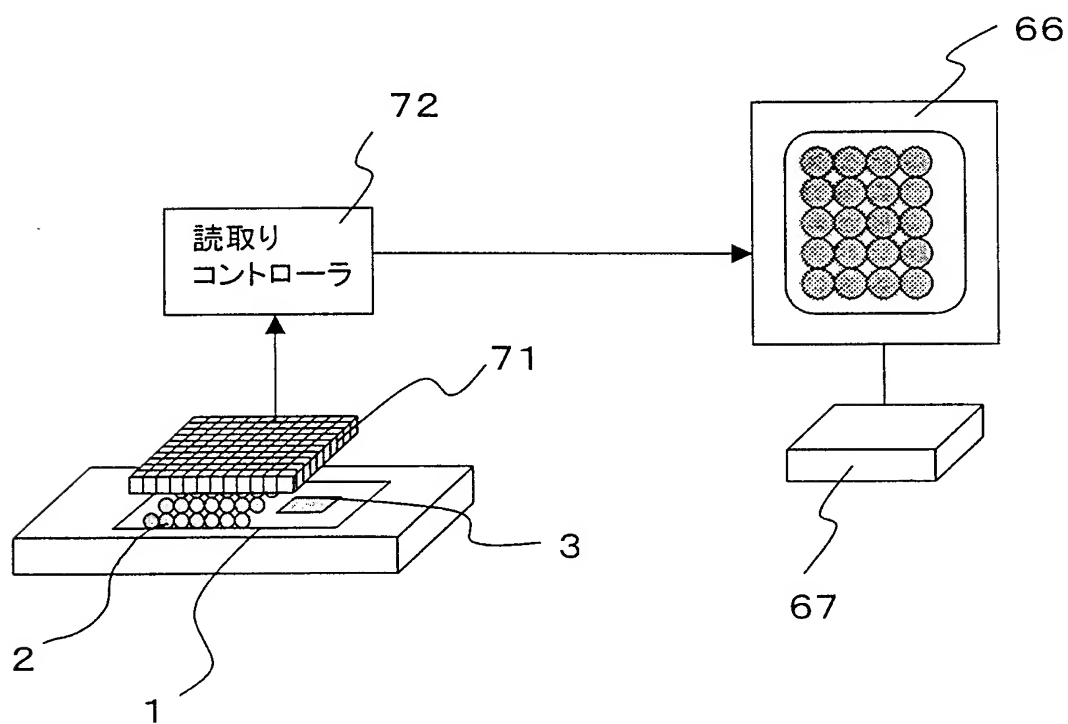


図 8

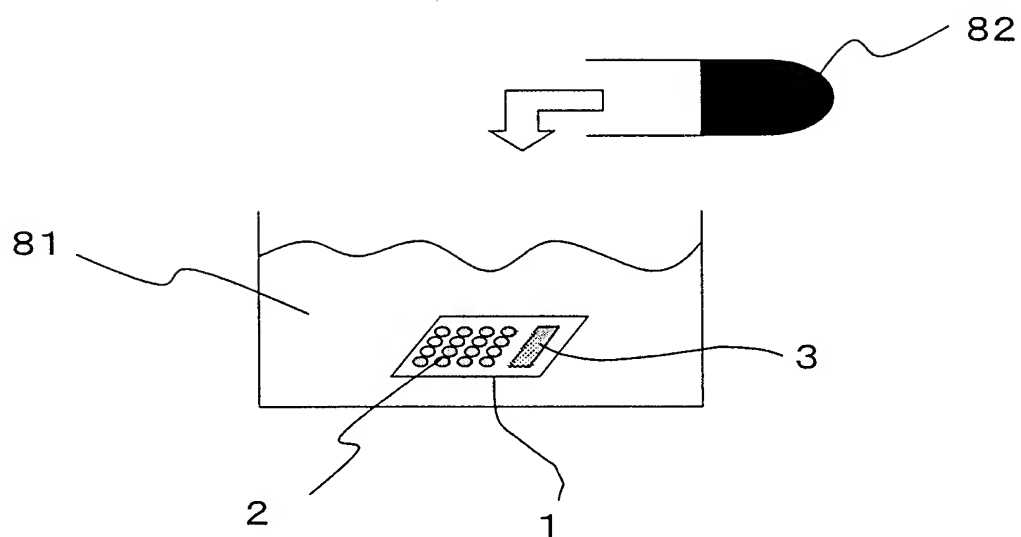


図 9

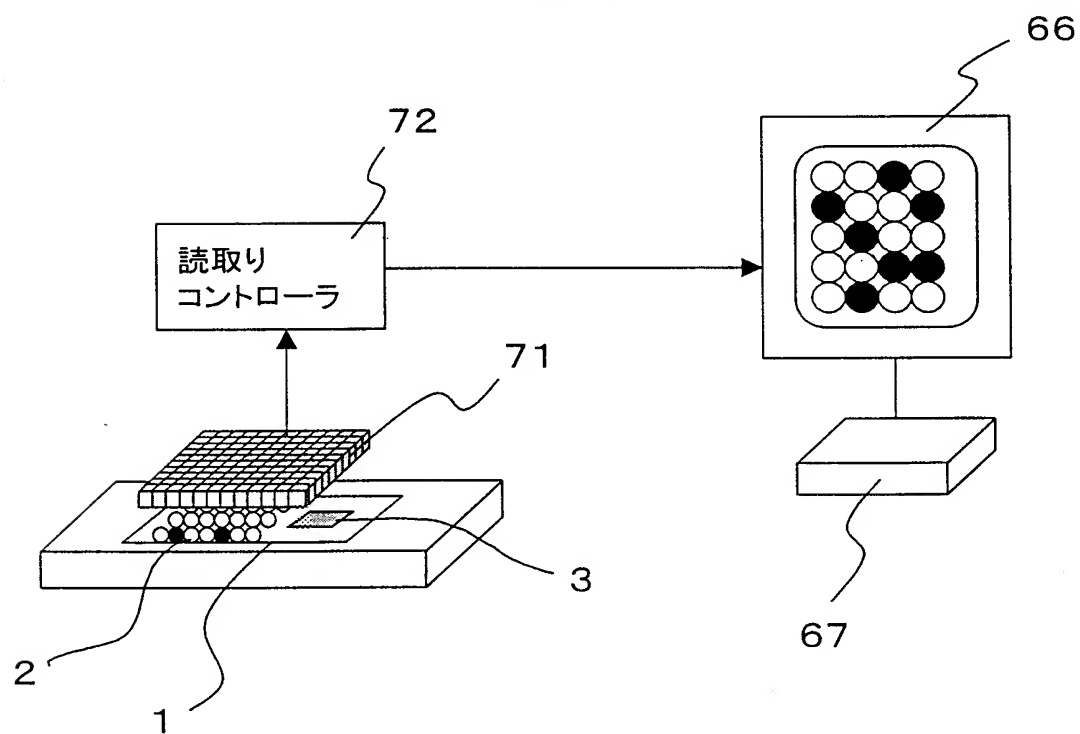
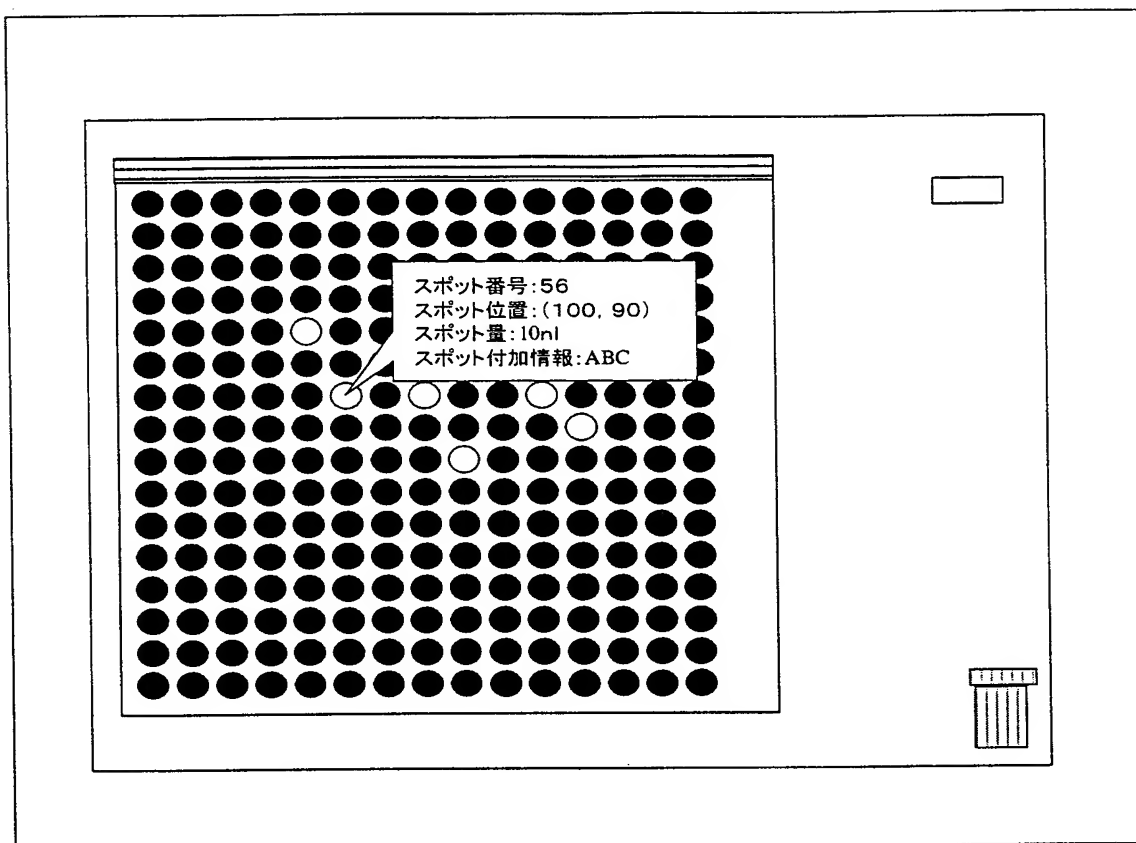


図 10



## 図 11

チップ番号 : 100 製造ロット番号 : 11111 作成日 : 1998/1/1 スポット数 : 10000 コメント : ABCDEF			
No.	Name	スポット量[nl]	ハイリ結果
000001	AAAA	10	○
000002	ASASAS	10	○
000003	ASAS	8	×
000004	DDDD	7	×
000005	DFG	10	×
000006	DF	11	×
000007	FF	10	×
000008	FG	4	○
000009	DE	10	×
000010	QQQ	11	○

図 12

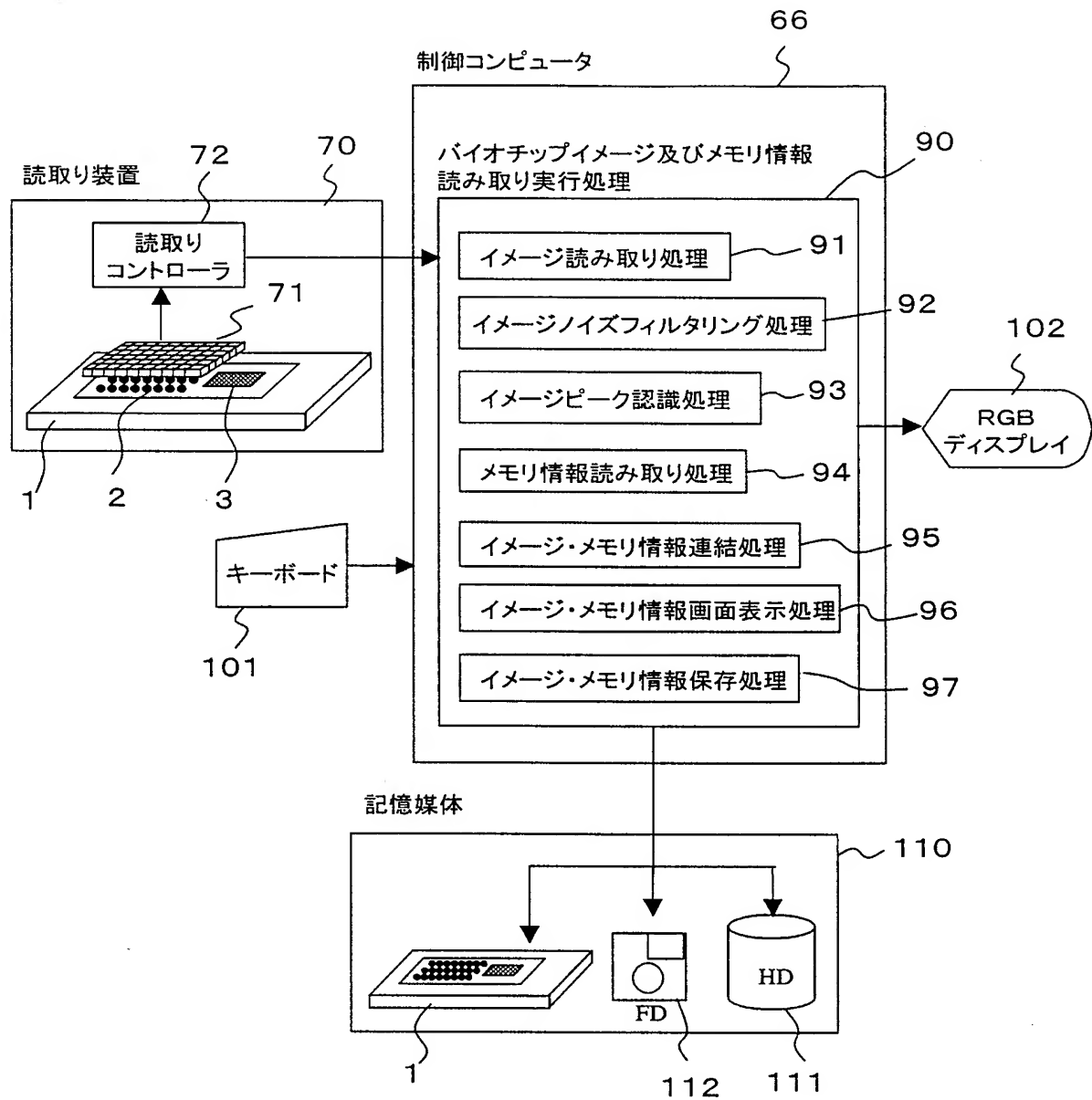
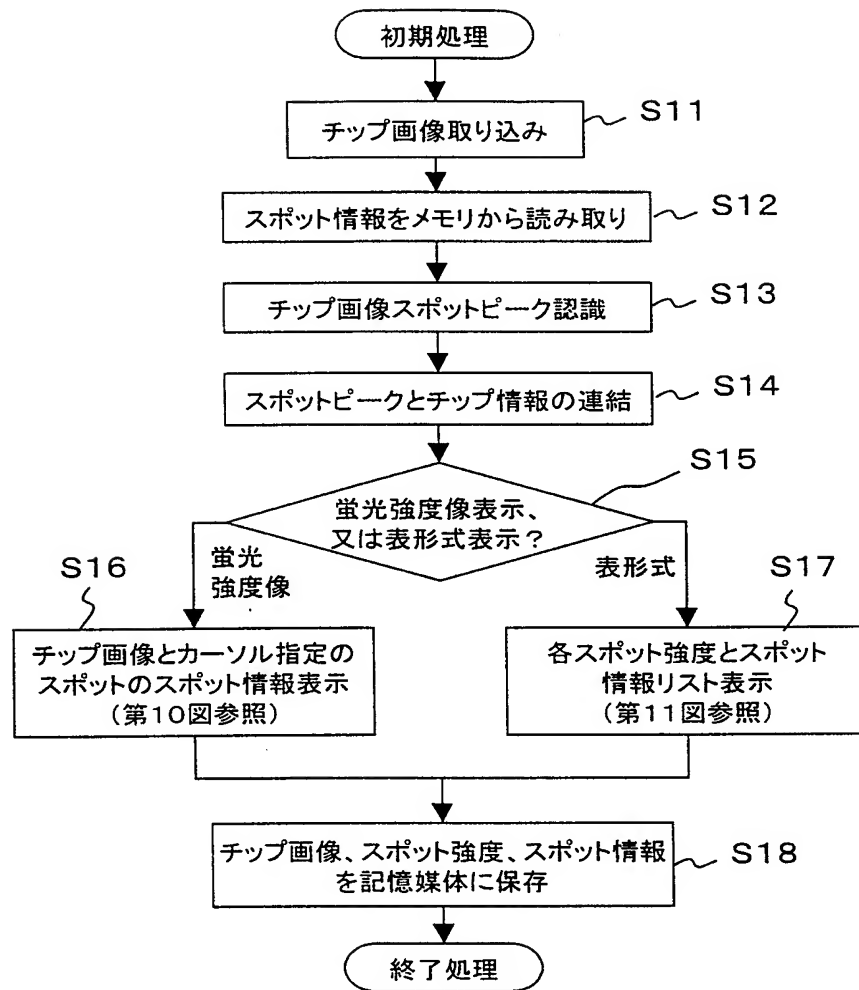


図 13



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04459

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C12M1/00, C12Q1/68, G01N35/00 // C12N15/09

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C12M1/00, C12Q1/68, G01N35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI (DIALOG)  
BIOSIS (DIALOG)  
JOIS (JICST)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 5-26881, A (Hitachi, Ltd.), 02 February, 1993 (02.02.93) (Family: none)	1-8
Y	JP, 6-507498, A (Abotto Laboratories), 25 August, 1994 (25.08.94) & WO, 92/22802, A1 page 6, upper right column, lines 16-18	1-8
P, Y	Vivian G. Cheung et al. "Making and reading microarrays" Nature genetics supplement (January, 1999), Vol. 21, Pages 15-19	1-8
A	JP, -505763, A (Affymax Technologies N.V.), 08 October, 1992 (08.10.92) & WO, 90/15070, A1 & EP, 476014, A & EP, 619321, A1 & US, 5143854, A & US, 5405783, A & US, 5445934, A & US, 5510270, A	1-8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\*

Special categories of cited documents:

"A"

document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E"

earlier document but published on or after the international filing date

"L"

document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O"

document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P"

document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 November, 1999 (26.11.99)

Date of mailing of the international search report

07 December, 1999 (07.12.99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04459

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Osamu Kobayashi "Combinatorial synthesis: new technology of synthesizing various chemical compounds by using combination", Modern Chemistry (July, 1996), Vol. 304, pages 26-33; page 31, right column, line 4 to page 33, left column, line 1	1-8



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>6</sup> C12M1/00, C12Q1/68, G01N35/00 // C12N15/09		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>6</sup> C12M1/00, C12Q1/68, G01N35/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
WPI (DIALOG) 、 BIOSIS (DIALOG) JOIS (JICST)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 5-26881, A (株式会社日立製作所) 2. 2月. 1993 (02. 02. 93) (ファミリーなし)	1 - 8
Y	JP, 6-507498, A (アボット・ラボラトリーズ) 25. 8月. 1994 (25. 08. 94) 第 6 頁右上欄第16-18行 & WO, 92/22802, A1	1 - 8
P, Y	Vivian G. Cheung et al. "Making and reading microarrays" Nature genetics supplement (1999 Jan.) Vol. 21 p. 15-19	1 - 8
A	JP, -505763, A (アフィマックス テクノロジーズ) 8. 10月. 1992 (08. 10. 92) & WO, 90/15070, A1 & EP, 476014, A & EP, 619321, A1 & US, 5143854, A & US, 5405783, A & US, 5445934, A & US, 5510270, A	1 - 8
<input checked="" type="checkbox"/> C 欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	26. 11. 99	国際調査報告の発送日 07. 12. 99
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号		特許庁審査官 (権限のある職員) 深草 亜子 電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	小林修「コンビナトリアル合成 ―組み合わせを利用して多数の化合物を合成する新技術―」現代化学 (1996. July) Vol. 304 p. 26-33 p. 31右欄第4行～p. 33左欄第1行	1 - 8